

©Derwent Information

Use of an agent for promoting adhesion of epidermal basal layer keratinocytes for prevention of, e.g. skin aging

Patent Number : WO9962481

International patents classification : A61K-007/48; A61K-007/00; A61K-008/00; A61K-008/29; A61K-008/30; A61K-008/33; A61K-008/34; A61K-008/36; A61K-008/365; A61K-008/37; A61K-008/42; A61K-008/44; A61K-008/49; A61K-008/58; A61K-008/64; A61K-008/73; A61K-008/89; A61K-008/891; A61K-008/96; A61K-008/97; A61Q-019/00; A61Q-019/08; A61Q-005/00; C07K-014/78; A61K-008/19; A61K-008/72; C07K-014/435

• Abstract :

WO1999062481 A NOVELTY: Cosmetic treatment by applying to the skin an agent (I) that promotes the adhesion of epidermal basal layer keratinocytes at the dermal-epidermal junction, especially to the collagen IV at that junction.

DESCRIPTION: An INDEPENDENT CLAIM is also included for a composition containing the agents.

ACTIVITY: The adherence of normal human keratinocytes to type IV collagen was tested in vitro. The weight in mug of protein adhering per unit was 3.52 for controls, whilst in the presence of 1mM magnesium chloride this rose to 4.54, and in the presence of 0.25mM of magnesium aspartate it was 5.39.

USE: (I) can be used for slowing or treatment of cutaneous aging, especially treatment of wrinkles, and to increase the tone and elasticity of the skin.

• Publication data :

Patent Family : WO9962481 A1 19991209 DW2000-09 A61K-007/48 Fre 29p * AP: 1999WO-FR01261 19990528
FR2779059 A1 19991203 DW2000-09 Fre AP: 1998FR-0006822 19980529
EP1082098 A1 20010314 DW2001-16 A61K-007/48 Fre FD:
Based on WO9962481 A AP: 1999EP-0922237 19990528,
1999WO-FR01261 19990528
ES2156846 T1 20010801 DW2001-49 A61K-007/48 Spa FD:
Based on EP1082098 A AP: 1999EP-0922237 19990528

JP2002516838 W 20020611 DW2002-53 A61K-007/48 Jpn 25p FD: Based on WO9962481 A AP: 1999WO-FR01261 19990528, 2000JP-0551738 19990528

US6471972 B1 20021029 DW2002-74 A61K-007/48
Eng FD: CIP of US6193975 B, Based on WO9962481 A AP:
1999WO-FR01261 19990528, 2000US-0701341 20001128, CIP of
1999US-0297679 19990506
US20030059484 A1 20030327 DW2003-25 A61K-035/78 Eng
FD: Cont of US6471972 B AP: 2002US-0244741 20020917, CIP of
1999US-0297679 19990506, Cont of 1999WO-FR01261 19990528,
Cont of 2000US-0701341 20001128
Designated states : WO9962481 National States: JP US Regional
States: AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL
PT SE
EP1082098 Regional States: CH DE ES FR GB IT LI
Priority n° : 1998FR-0006822 19980529; 1996FR-0013585
19961107
Covered countries : 21
Publications count : 7

• Patentee & Inventor(s) :

Patent assignee : (GUER-) GUERLAIN SA
(LVMH-) LVMH RECH
Inventor(s) : BLAY JL; BONTE F; DUMAS M; HEUSELE C; LE
BLAY J

• Accession codes :

Accession N° : 2000-105660 [09]
Related Acc. N° : 1998-286566
Sec. Acc. n° CPI : C2000-031692

• Derwent codes :

Manual code : CPI: A12-V04C B04-A07E
B04-A10 B10-B02A B14-N17 B14-R01
D08-B09A
Derwent Classes : A96 B04 B05 D21
Compound Numbers : RA00GT-K
RA00GT-M R01801-K R01801-M R16061-K
R16061-M

• Update codes :

Basic update code :2000-09
Equiv. update code :2000-09; 2001-16;
2001-49; 2002-53; 2002-74; 2003-25

Others :

ICAA

A61K-008/00 [2006-01 A F I R - -]; A61K-008/29 [2006-01 A L I R - -]; A61K-008/30 [2006-01 A L I R - -]; A61K-008/33 [2006-01 A L I R - -]; A61K-008/34 [2006-01 A L I R - -]; A61K-008/36 [2006-01 A L I R - -]; A61K-008/365 [2006-01 A - I R - -]; A61K-008/37 [2006-01 A L I R - -]; A61K-008/42 [2006-01 A L I R - -]; A61K-008/44 [2006-01 A - I R - -]; A61K-008/49 [2006-01 A L I R - -]; A61K-

	<p>008/58 [2006-01 A L I R - -]; A61K-008/64 [2006-01 A L I R - -]; A61K-008/73 [2006-01 A L I R - -]; A61K-008/89 [2006-01 A L I R - -]; A61K-008/891 [2006-01 A L I R - -]; A61K-008/96 [2006-01 A L I R - -]; A61K-008/97 [2006-01 A - I R - -]; A61Q-019/00 [2006-01 A L I R - -]; A61Q-019/00 [2006-01 A - I R - -]; A61Q-019/08 [2006-01 A - I R - -]; A61Q-005/00 [2006-01 A - I R - -]; C07K-014/78 [2006-01 A - I R - -]</p>
ICCA	<p>A61K-008/00 [2006 C F I R - -]; A61K-008/19 [2006 C L I R - -]; A61K-008/30 [2006 C - I R - -]; A61K-008/72 [2006 C L I R - -]; A61K-008/96 [2006 C - I R - -]; A61Q-019/00 [2006 C L I R - -]; A61Q-019/00 [2006 C - I R - -]; A61Q-019/08 [2006 C - I R - -]; A61Q-005/00 [2006 C - I R - -]; C07K-014/435 [2006 C - I R - -]</p>
EC	<p>A61K-008/365; A61K-008/44; A61K-008/97; A61K-035/78; A61Q-005/00; A61Q-019/00; A61Q-019/08; C07K-014/78</p>
ICO	<p>K61K-201:09; M07K-209:00</p>
PCL	<p>424401000 424059000 424062000 424070100 424070900 424074000 424642000 424681000 424682000 424725000 424757000 424773000 514184000 514400000 514423000 514557000 514561000 514847000 530379000</p>
Technology Abstract	<p>ORGANIC CHEMISTRY: Preferred Compositions: (I) is preferably used with a material (II) that stimulates the synthesis of collagen IV or of collagen VII. Preferably (I) are salts or complexes of magnesium (especially magnesium aspartate and magnesium chloride) or zinc, or a mixture of salts or complexes of divalent metals. The material (II) that stimulates the synthesis of collagen (IV) is a type A or type B soya saponin or soya sapogenol, or an extract rich in these, preferably an extract of <i>Potentilla erecta</i> or of <i>Bertholletia excelsa</i>. The compositions may also contain other active materials such as vitamins and their derivatives, extracts of <i>Centella asiatica</i>, asiatic acids, madecassic acids, extracts of <i>Siegesbeckia orientalis</i>, <i>Commiphora mukul</i> and <i>Eriobotrya japonica</i>, silicon derivatives, aliphatic alpha-keto acids, aliphatic alpha-hydroxy acids, amino acids, ceramides, glycosceramides, sphingosine derivatives, phospholipids, forskoline and its derivatives, <i>Coleus</i> and <i>Tephrosia</i> extracts, elastase inhibitors, soya peptides, collagenase inhibitors, flavonoids, <i>Ginkgo biloba</i>, <i>Mosla chinensis</i>, <i>Salvia officinalis</i>, <i>Cinnamomum cassia</i>, <i>Camellia sinensis</i> and <i>Theobroma cacao</i> extracts, anti-inflammatories, thickeners, hydrating agents, agents to improve the microcirculation, antiradical agents, and anti-seborrheics.</p>
EAB	<p>(WO1999062481 A1) The invention concerns a cosmetic treatment method for fighting against skin ageing effects and novel cosmetic compositions particular designed for implementing it. The invention is characterised in that it consists in using at least one agent promoting the adherence of basal layer keratinocytes to the dermal-epidermal junction, particularly to said junction collagen IV such as in particular a salt or a divalent metal complex, preferably magnesium aspartate or magnesium chloride optionally associated with an agent stimulating collagen IV synthesis and/or an agent stimulating collagen VII</p>

synthesis. The invention is useful for preparing cosmetic compositions with anti-wrinkle activity.

(EP1082098 A1) The invention concerns a cosmetic treatment method for fighting against skin ageing effects and novel cosmetic compositions particular designed for implementing it. The invention is characterised in that it consists in using at least one agent promoting the adherence of basal layer keratinocytes to the dermal-epidermal junction, particularly to said junction collagen IV such as in particular a salt or a divalent metal complex, preferably magnesium aspartate or magnesium chloride optionally associated with an agent stimulating collage IV synthesis and/or an agent stimulating collagen VII synthesis. The invention is useful for preparing cosmetic compositions with anti-wrinkle activity.

(US6471972 B1) The present invention relates to a method of cosmetic treatment for combating the effects of skin ageing and to novel cosmetic compositions which are particularly suitable for carrying it out. According to the invention, at least one agent for promoting the adhesion of the keratinocytes of the epidermal basal layer to the dermo-epidermal junction, especially to the collagen IV of said junction, such as, in particular, a divalent metal salt or complex, preferably magnesium aspartate or magnesium chloride, is used, optionally in association with a stimulant of collagen IV synthesis and/or a stimulant of collagen VII synthesis. The application is for the preparation of cosmetic compositions with anti-wrinkle activity.

(US20030059484 A1) The present invention relates to a method of cosmetic treatment for combating the effects of skin ageing and to novel cosmetic compositions which are particularly suitable for carrying it out. According to the invention, at least one agent for promoting the adhesion of the keratinocytes of the epidermal basal layer to the dermo-epidermal junction, especially to the collagen IV of said junction, such as, in particular, a divalent metal salt or complex, preferably magnesium aspartate or magnesium chloride, is used, optionally in association with a stimulant of collagen IV synthesis and/or a stimulant of collagen VII synthesis. Application: Preparation of cosmetic compositions with anti-wrinkle activity.

FAB

(WO1999062481 A1) La présente invention a pour objet un procédé de traitement cosmétique pour lutter contre les effets du vieillissement cutané ainsi que de nouvelles compositions cosmétiques particulièrement adaptées à sa mise en oeuvre. Selon l'invention, on utilise au moins un agent favorisant l'adhésion des kératinocytes de la couche basale épidermique à la jonction dermo-épidermique, notamment au collagène IV de ladite jonction tel qu'en particulier un sel ou un complexe de métal divalent, de préférence l'aspartate de magnésium ou le chlorure de magnésium éventuellement en association avec un agent stimulant la synthèse du collagène IV et/ou ou un agent stimulant la synthèse du collagène VII. Application: préparation de compositions cosmétiques à activité anti-rides.

Keyword Index Terms [1] 99995-CL; 200757-CL; 99992-CL

DCR 200757-K 200757-M 200799-K 200799-M
131967-U 99995-K 99995-M 99995-U 99992-K 99992-M 131967-U 99995-U

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号
特表2002-516838
(P2002-516838A)

(43)公表日 平成14年6月11日(2002.6.11)

(51)IntCl. ⁷	識別記号	F I	ターミナル(参考)
A 6 1 K 7/48		A 6 1 K 7/48	4 C 0 8 3
7/00		7/00	K
			C
			W

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 25 頁)

(21)出願番号 特願2000-551738(P2000-551738)
 (86)(22)出願日 平成11年5月28日(1999.5.28)
 (85)翻訳文提出日 平成12年11月29日(2000.11.29)
 (86)国際出願番号 PCT/FR 99/01261
 (87)国際公開番号 WO 99/62481
 (87)国際公開日 平成11年12月9日(1999.12.9)
 (31)優先権主張番号 98/06822
 (32)優先日 平成10年5月29日(1998.5.29)
 (33)優先権主張国 フランス (FR)
 (81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), JP, US

(71)出願人 ギュラン エス・ア
 フランス国 エフ-75008 パリ 68 ア
 ヴェニユ デ シャース-エリーゼ
 (72)発明者 フレデリック・ボンテ
 フランス国 エフ-45100 オルレアン
 54 リュ テューデル
 (72)発明者 マルク・デュマ
 フランス国 エフ-45100 オルレアン
 47 テール アヴェニユ ド ラ ムイエ
 ール アバルトマン 61
 (74)代理人 弁理士 安富 康男 (外2名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 皮膚老化作用を阻止する化粧学的処置方法

(57)【要約】

本発明は、皮膚老化作用に対抗する化粧学的処置方法及びそれを実行するのに特に適した新規化粧学組成物に関する。本発明によれば、皮膚表皮接合点、特に前記接合点のコラーゲンⅠⅤに対する表皮基底層にあるケラチン生成細胞の接着を促進する薬剤の少なくとも1つが、そのまま、又は、2価金属塩又は錯体、特にマグネシウム若しくは亜鉛の塩又は錯体、好ましくはアスパラギン酸マグネシウム若しくは塩化マグネシウムが、任意のコラーゲンⅠⅤ合成刺激剤及び/又はコラーゲンⅤⅠⅠ合成刺激剤と一緒に使用される。適用：アンチリンクル活性を有する化粧学用組成物の調製

【特許請求の範囲】

【請求項1】 真皮表皮接合部、特に前記接合部のコラーゲンI Vに対する表皮基底層にあるケラチン生成細胞の接着を促進する薬剤が、少なくとも1種皮膚に付与されることを特徴とする、皮膚老化を遅くする及び／若しくは治癒し、特にしわの深さを減少させ、及び／若しくは、その出現を遅くさせ、並びに／又は、皮膚の張性及び弾性を回復させ、並びに／又は、皮膚の張性及び弾性の減少を遅くするための化粧学的処置方法。

【請求項2】 前記接着促進物質が有効量のコラーゲンI V合成刺激剤の少なくとも1種と一緒に付与されることを特徴とする請求項1記載の方法。

【請求項3】 前記接着促進物質が有効量のコラーゲンV I I合成刺激剤の少なくとも1種と一緒に付与されることを特徴とする請求項1又は2記載の方法。

【請求項4】 前記接着促進物質は2価金属塩又は錯体、特にマグネシウム若しくは亜鉛の塩又は錯体、又は、2価金属塩又は錯体の混合物であることを特徴とする請求項1～3いずれか1項記載の方法。

【請求項5】 2価金属塩又は錯体は、2価金属塩化物、又は、アミノ酸、例えばアスパラギン酸、アスパラギン、プロリン、グルタミン酸、メチオニン、ロイシン、ヒスチジン若しくはリシン、又は、炭素数2～12の脂肪族 α -ヒドロキシ酸、特にクエン酸、グリコール酸、グルコン酸、リンゴ酸、乳酸若しくは2-ヒドロキシ酪酸等、化粧学的に許容される有機酸との2価金属塩又は錯体であることを特徴とする請求項4記載の方法。

【請求項6】 前記2価金属塩又は錯体は、アスパラギン酸マグネシウム又は塩化マグネシウムであることを特徴とする請求項5記載の方法。

【請求項7】 前記接着促進物質は組成物の形態で付与し、組成物の総量に対し0.0001～5重量%、好ましくは0.001～1重量%の間の量で存在することを特徴とする請求項1～6いずれか1項記載の方法。

【請求項8】 コラーゲンI V合成刺激剤は、大豆サポニン及び大豆サポゲノール、好ましくはA型若しくはB型のもの、並びに、そのような化合物に富む植物抽出物、好ましくは大豆（グリシン・マックス（*Glycine max*））又はアルファルファ（メディカゴ・サティバ（*Medicago sativa*））

)の抽出物から選択されることを特徴とする請求項2記載の方法。

【請求項9】 コラーゲンI V合成刺激剤は、メディカゴ・サティバの根由来のサポニンの全種類であることを特徴とする請求項2記載の方法。

【請求項10】 コラーゲンV I I合成刺激剤は、ポテンティラ・エレクタ (*Potentilla erecta*) 抽出物であることを特徴とする請求項3記載の方法。

【請求項11】 コラーゲンV I I合成刺激剤は、バーソレティア (*Bertholletia*)、特にバーソレティア・エクセルサ (*Bertholletia excelsa*) の抽出物であることを特徴とする請求項3記載の方法。

【請求項12】 真皮表皮接合部、特に前記接合部のコラーゲンI Vに対する表皮基底層にあるケラチン生成細胞の接着を促進するための薬剤を少なくとも1種有効量で含有し、前記薬剤は有効量のコラーゲンI V合成刺激剤の少なくとも1種と一緒にしたマグネシウム若しくは亜鉛の塩又は錯体から選択されるものであることを特徴とする、皮膚老化を遅くする及び／若しくは治癒し、特にしわの深さを減少させ、並びに／又は、その出現を遅くさせ、並びに／又は、皮膚の張性及び弾性を回復させ、並びに／又は、皮膚の張性及び弾性の減少を遅くするための化粧学的組成物。

【請求項13】 真皮表皮接合部、特に前記接合部のコラーゲンI Vに対する表皮基底層にあるケラチン生成細胞の接着を促進するための薬剤を少なくとも1種有効量で含有し、前記薬剤は有効量のコラーゲンV I I合成刺激剤の少なくとも1種と一緒にしたマグネシウム若しくは亜鉛の塩又は錯体から選択されるものであることを特徴とする、皮膚老化を遅くする及び／若しくは治癒し、特にしわの深さを減少させ、及び／若しくは、その出現を遅くさせ、並びに／又は、皮膚の張性及び弾性を回復させ、並びに／又は、皮膚の張性及び弾性の減少を遅くするための化粧学的組成物。

【請求項14】 真皮表皮接合部、特に前記接合部のコラーゲンI Vに対する表皮基底層にあるケラチン生成細胞の接着を促進するための薬剤を少なくとも1種有効量で含有し、前記薬剤は有効量のコラーゲンI V合成刺激剤を少なくとも1種、及び、有効量のコラーゲンV I I合成刺激剤を少なくとも1種と一緒にした

マグネシウム若しくは亜鉛の塩又は錯体から選択されるものであることを特徴とする、皮膚老化を遅くする及び／若しくは治療し、特にしわの深さを減少させ、及び／若しくは、その出現を遅くさせ、並びに／又は、皮膚の張性及び弾性を回復させ、並びに／又は、皮膚の張性及び弾性の減少を遅くするための化粧学的組成物。

【請求項15】 マグネシウム若しくは亜鉛の塩又は錯体は、前記金属の塩化物、又は、アミノ酸、例えばアスパラギン酸、アスパラギン、プロリン、グルタミン酸、メチオニン、ロイシン、ヒスチジン若しくはリシン、又は、炭素数2～12の脂肪族 α -ヒドロキシ酸、特にクエン酸、グリコール酸、グルコン酸、リンゴ酸、乳酸若しくは2-ヒドロキシ酪酸等、化粧学的に許容される有機酸との塩又は錯体であることを特徴とする請求項12～14いずれか1項記載の化粧学的組成物。

【請求項16】 前記塩又は錯体は、アスパラギン酸マグネシウム又は塩化マグネシウムであることを特徴とする請求項12～15いずれか1項記載の化粧学的組成物。

【請求項17】 マグネシウム若しくは亜鉛の塩又は錯体の有効量は、組成物の総量に対し0.0001～5重量%、好ましくは0.001～1重量%であることを特徴とする請求項12～16いずれか1項記載の化粧学的組成物。

【請求項18】 コラーゲンIV合成刺激剤は、大豆サポニン及び大豆サポゲノール(sapogenol)、好ましくはA型若しくはB型のもの、そのような化合物に富む植物抽出物、好ましくは大豆(グリシンマックス)又はアルファルファ(メディカゴ・サティバ)の抽出物、並びに、メディカゴ・サティバの根由来のサポニンの全種類から選択される請求項12又は14～17いずれか1項記載の化粧学的組成物。

【請求項19】 コラーゲンVII合成刺激剤は、ポテンティラ・エレクト抽出物であることを特徴とする請求項13～17いずれか1項記載の化粧学的組成物。

【請求項20】 コラーゲンVII合成刺激剤は、バーソレティア、特にバーソレティア・エクセルサの抽出物であることを特徴とする請求項13～17いずれ

か1項記載の化粧学的組成物。

【請求項21】 ビタミン、特にグループA（レチノール）及びグループCのビタミン及びエステル、特にパルミチン酸塩、プロピオン酸等のその誘導体、トコフェノール、キサントシン、特にカフェイン又はテオフィリン、レチノイド、特にビタミンA酸、センテリア・アジアチカ（*Centella asiatica*）の抽出物、アジアチック及びマデカシック酸、並びに、アジアチコシド又はマデカソシド等のそのグリコシル化誘導体、シーゲスベッキア・オリエンタリス（*Siegesbeckia orientalis*）、コミホラ・ムクル（*Commiphora mukul*）の抽出物並びにエリオボチャ・ジャポニカ（*Eriobotrya japonica*）の抽出物、並びに、ポリシロキサン、シラノール及びシリコン等の化粧学的に許容されるシリコン誘導体、炭素数3～12の脂肪族 α -ケト酸、特にピルビン酸、炭素数2～12の脂肪族 α -ヒドロキシ酸、特にクエン酸、グリコール酸、リンゴ酸及び乳酸、アミノ酸、特にアルギニン、シトルリン及びスレオニン、並びに、セラミド、グリコセラミド、スフィンゴシン誘導体、特にII及びIII型セラミド、リン脂質、ホオルスコリン及びその誘導体、コレウス（*Coleus*）の抽出物、テホロシア（*Tephrosia*）の抽出物、エラスターゼ阻害剤、特にエラグ酸及び大豆ペプチド、コラゲナーゼ阻害剤、特に植物ペプチド及びコプトチデイス（*Coptidis*）の根の抽出物、シュクテラリア・バイカレンシス・ジョーギ（*Scutellaria baicalensis Georgi*）の根の抽出物等の抽出物、ヴォゴニン（wogonin）、バイカリン（baicalin）及びバイカレイン（baicalein）等のフラボノイド、イチョウ・ビローバ（*Ginkgo biloba*）、モスラ・チネンシス（*Mosla chinensis*）、サルビア・オフィシナリス（*Salvia officinalis*）及びシナノナム・カッシア（*Cinnomomum cassia*）の葉の水-エタノール抽出物、カメリア・シネンシス（*Camellia sinensis*）のカテキン抽出物並びにテオブロマ・カカオ（*Theobroma cacao*）の豆外皮の水抽出物、抗炎症剤、特にホスホリパーゼA2阻害剤、鎮静剤、特に甘草抽出物、グリシルヒチン酸及びグリシルヒチン酸アンモニウム、水和剤、特に

ポリオール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、グリセロール及びヒアルロン酸、伸展線を阻止する為の薬剤、特にトチノキ及びエスシンの抽出物、微小循環を保護又は向上させる為の薬剤、特にイチョウ・ビロバ由来のビオフラボノイド、イソドン (isodon)、アミ・ビスナーガ (Ami visnaga) 抽出物、ビスナジン及びラスゴゲニン、遊離ラジカル阻害剤、特にPCO (プロシアニド・オリゴマー) 及びその誘導物等のポリフェノール、並びに、植物抽出物、特にカークマ・ロンガ (Curcuma longa) の抽出物、5- α -還元剤阻害剤、特に、ピゲウム・アフリカナム (Pygeum africanum) 抽出物等の抗脂漏剤、並びに、セファランチン及びメチルニコチネート等の血液微小循環刺激剤からなる群より選択される物質も少なくとも1種含有することを特徴とする請求項12～20いずれか1項記載の化粧学的組成物。

【請求項22】 太陽フィルター、特にUVAフィルター、UVBフィルター、特別に酸化チタン、酸化亜鉛、オキシベンゾン、Parsol MCX、Parsol 1798及び野菜由来のフィルター等を単独で又は組み合わせた太陽の有害な影響から皮膚を保護する為の物質、DNAに生じた障害を制限する為の物質、特にアスコルビン酸、その誘導体及び／又はフォトニル (Photonyl) (登録商標) 等のチミジンダイマーの形成を制限するもの、並びに、メラニン又はチロシナーゼ合成阻害剤等しみを除去するのに資する物質から選択される物質の少なくとも1種も含有することを特徴とする請求項12～21いずれか1項記載の化粧学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、皮膚老化作用を阻止する化粧学的処置方法及びそれを実行するのに特に適した新規化粧学組成物に関する。

真皮表皮接合部（D E J）は、皮膚が適正に作用するのに必須である真皮及び表皮間の結合及び交換を確実にする複雑な構造であることが知られている。

化粧学的に許容される薬剤を使用して、真皮表皮接合部、特に、上記真皮表皮接合部の主要な構成物でありコラーゲン I Vとも称される I V型コラーゲンに対する表皮基底層にあるケラチン生成細胞の接着を促進することからなる新規概念に相当する化粧学的処置方法により、皮膚老化を遅くする及び／若しくは治療し、特にしわの深さを減少させ、及び／若しくは、その出現を遅くさせ、並びに／又は、皮膚の張性及び弾性を回復させ、並びに／又は、皮膚の張性及び弾性の減少を遅くすることが可能であることが発見された。

【0002】

すなわち、その最も一般的な特徴によると、本特許出願は、真皮表皮接合部、特に上記接合部のコラーゲン I Vに対する表皮基底層にあるケラチン生成細胞の接着を促進するための薬剤が少なくとも1種皮膚に付与されることを特徴とする、皮膚老化を遅くする及び／若しくは治療し、特にしわの深さを減少させ、及び／若しくは、その出現を遅くさせ、並びに／又は、皮膚の張性及び弾性を回復させ、並びに／又は、皮膚の張性及び弾性の減少を遅くするための化粧学的処置方法を含むことを目的とする。

さらに、上記接着促進物質が、有効量のコラーゲン I V合成刺激剤の少なくとも1種及び／又は有効量のコラーゲン V I I 合成刺激剤の少なくとも1種と一緒に付与される場合、特に顕著な結果が本発明の範疇において得られることが示された。

【0003】

「コラーゲン I V又はコラーゲン V I I 合成刺激剤」と言う表現は、本記述の範疇において、生合成を増加又は本物質の構成物タンパク質の分解酵素を阻害することにより、真皮表皮接合部でのコラーゲン I Vを高濃度に生産又は維持するこ

とのできる薬剤のいずれかを意味するものと理解される。

本発明の1つの好適な実施形態において、上記接着促進物質は2価金属塩又は錯体、特にマグネシウム若しくは亜鉛の塩又は錯体、又は、2価金属塩又は錯体の混合物である。

2価金属塩又は錯体は、2価金属塩化物、又は、アミノ酸、例えばアスパラギン酸、アスパラギン、プロリン、グルタミン酸、メチオニン、ロイシン、ヒスチジン若しくはリシン、又は、炭素数2～12の脂肪族 α -ヒドロキシ酸、特にクエン酸、グリコール酸、グルコン酸、リンゴ酸、乳酸若しくは2-ヒドロキシ酪酸等、化粧品学的に許容される有機酸との2価金属塩又は錯体であることが好ましい。

本発明の1つの現時点で好適な実施形態において、上記2価金属塩又は錯体は、アスパラギン酸マグネシウム又は塩化マグネシウムである。

本発明の方法の1つの特定の特徴によれば、上記接着促進物質は、組成物の総量に対し、0.0001～5重量%、好ましくは0.001～1重量%の間の量で存在する組成物の形態で付与される。

【0004】

コラーゲンI V合成刺激剤のいずれもが、本発明による方法の範疇で 사용할 ことができる。

本発明の1つの現時点で好適な実施形態において、コラーゲンI V合成刺激剤は、大豆サポニン及び大豆サポゲノール、好ましくはA型若しくはB型のもの、並びに、そのような化合物に富む植物抽出物、好ましくは大豆（グリシン・マックス）又はアルファルファ（メディカゴ・サティバ）の抽出物から選択される。

別の好ましい実施形態において、コラーゲンI V合成刺激剤は、メディカゴ・サティバの根由来のサポニンの全種類である。

同様に、コラーゲンV I I合成刺激剤のいずれもが、本発明による方法の範疇で 使用することができる。

本発明の1つの現時点で好適な実施形態において、コラーゲンV I I合成刺激剤は、ポテンティラ・エレクタ抽出物である。

別の好ましい実施形態において、コラーゲンV I I合成刺激剤は、バーソレティ

ア、特にバーソレティア・エクセルサの抽出物である。

【0005】

第2の特徴として、本特許出願は、上記記載の方法を実施するのに特に適した新規化粧学的組成物を包含することを目的とする。

本組成物は、真皮表皮接合部、特に上記接合部のコラーゲンI Vに対する表皮基底層にあるケラチン生成細胞の接着を促進するための薬剤を少なくとも1種有効量で含有し、上記薬剤は、有効量のコラーゲンI V合成刺激剤を少なくとも1種及び／又は有効量のコラーゲンV I I合成刺激剤を少なくとも1種と一緒にしたマグネシウム若しくは亜鉛の塩又は錯体から選択されるものであることを本質的な特徴とする。

本組成物において、様々な接着促進物質、及び、コラーゲンI V合成又はコラーゲンV I I合成刺激剤は、本発明の方法の一般的記載の範疇において上述されているものである。

本発明の組成物は、有利に皮膚の細胞外マトリックスの構成物の合成を促進する物質を少なくとも1種の有してもよい。

【0006】

さらに、本発明の組成物は、ビタミン、特にグループA（レチノール）及びグループCのビタミン、エステル、特にパルミチン酸塩、プロピオン酸等のその誘導体、トコフェノール、キサンチン、特にカフェイン又はテオフィリン、レチノイド、特にビタミンA酸、センテリア・アジアチカ、アジアチック及びマデカシク酸、並びに、アジアチコシド又はマデカソシド等のそのグリコシル化誘導体、シーゲスベッキア・オリエンタリス、コミホラ・ムクルの抽出物並びにエリオボチャ・ジャポニカの抽出物、ポリシロキサン、シラノール及びシリコン等の化粧学的に許容されるシリコン誘導体、炭素数3～12の脂肪族 α -ケト酸、特にピルビン酸、炭素数2～12の脂肪族 α -ヒドロキシ酸、特にクエン酸、グリコール酸、リンゴ酸及び乳酸、アミノ酸、特にアルギニン、シトルリン及びスレオニン、並びに、セラミド、グリコセラミド、スフィンゴシン誘導体、特にI I及びI I I型セラミド、リン脂質、ホオルスコリン及びその誘導体、コレウスの抽出物、テホロシアの抽出物、エラスターゼ阻害剤、特にエラグ酸及び大豆ペプチド

、コラゲナーゼ阻害剤、特に植物ペプチド及びコブチデイスの根の抽出物、シュクテラリア・バイカレンシス・ジョーギの根の抽出物等の抽出物、ヴォゴニン、バイカリン及びバイカレイン等のフラボノイド、イチョウ・ビローバ、モスラ・チネンシス、サルビア・オフィシナリス及びシナノナム・カッシアの葉の水-エタノール抽出物、カメリア・シネンシスのカテキン抽出物並びにテオブロマ・カカオの豆外皮の水抽出物、抗炎症剤、特にホスホリパーゼA2阻害剤、鎮静剤、特に甘草抽出物、グリシルヒチン酸及びグリシルヒチン酸アンモニウム、水和剤、特にポリオール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、グリセロール及びヒアルロン酸、伸展線を阻止する為の薬剤、特にトチノキ及びエスシンの抽出物、微小循環を保護又は向上させる為の薬剤、特にイチョウ・ビロバ由来のビオフラボノイド、イソドン、アミ・ビスナーガ抽出物、ビスナジン及びラスゴゲニン、遊離ラジカル阻害剤、特にPCO（プロシアニド・オリゴマー）及びその誘導体等のポリフェノール、並びに、植物抽出物、特にカークマ・ロンガの抽出物、5- α -還元剤阻害剤、特に、ピゲウム・アフリカナム抽出物等の抗脂漏剤、並びに、セファランチン及びメチルニコチネート等の血液微小循環刺激剤からなる群より選択される物質を少なくとも1種含有してもよい。

【0007】

本発明の組成物は、太陽フィルター、特にUVAフィルター、UVBフィルター、特別に酸化チタン、酸化亜鉛、オキシベンゾン、Parsol MCX、Parsol 1798及び野菜由来のフィルター等を単独で又は組み合わせた太陽の有害な影響から皮膚を保護する為の物質、DNAに生じた障害を制限する為の物質、特にアスコルビン酸、その誘導体及び／又はフォトニル（Photonyl）（登録商標）等のチミジンダイマーの形成を制限するもの、並びに、メラニン又はチロシナーゼ合成阻害剤等しみを除去するのに資する物質から選択される物質も含有することもできる。

【0008】

本発明のその他の目的、効果及び利点は、実施した試験に関する数個の実施例で言及した以下の説明の記載より、当業者に明確に明らかになるであろう。また、化粧剤処方単に説明の為に与えられるものであって、本発明の範囲を制限する

ものでない。

他に示さない限り、実施例中、全てのパーセンテージは重量単位である。

【0009】

実施例1

真皮表皮接合部に対するケラチン生成細胞の接着を促進する為に、本試験では塩化又はアスパラギン酸マグネシウムからなる本発明の薬剤を用いた、I V型コラーゲンに対する普通ヒトケラチン生成細胞の接着に関する試験

本試験の目的は、真皮表皮結合部に対するケラチン生成細胞の接着を促進する為の本発明の薬剤の効能を示すことにあり、上記薬剤は好ましくは塩化又はアスパラギン酸マグネシウムからなるものである。

本範疇において、上記試験は以下の様式で実施した：

1. I V型コラーゲンで接着表面を被覆

マイクロプレート（ファルコン）のウェルを滅菌 I V型ヒトコラーゲン（シグマ） $6\mu\text{g}/\text{cm}^2$ で覆った。

めいめいのウェルを、シグマ社の牛アルブミン B S A の $4\text{mg}/\text{ml}$ 溶液とともに、 $+4^\circ\text{C}$ で一晩インキュベートした。

それから、ウェルをギブコ社のリン酸緩衝液 P B S （リン酸緩衝塩水）で2度洗浄した。

【0010】

2. 普通ヒトケラチン生成細胞の培養液の調製

上皮細胞は、53歳の女性カフカス人の供与者の乳房部分由来の手術に基づく健康な皮膚から得られた。

皮膚断片を、 $0.25\%\text{w}/\text{v}$ トリプシン中で18時間、 $+4^\circ\text{C}$ でインキュベートして、真皮と上皮を分離して、攪拌して上皮細胞の懸濁液を得た。トリプシンは、ギブコ社の胎児ウシ血清 F C S で中和した。

その細胞を表面領域 75cm^2 とするフラスコ中に接種して、ギブコ社のケラチン生成細胞増殖培地 K - S F M 中で集密点まで培養して、継代培養した。

コラーゲン基質への接着の実験に使用した細胞は、最初の一次培養以上継代培養しなかった（P 0 及び P 1 と称する）。

3. 塩化マグネシウム又はアスパラギン酸マグネシウムからなる、本発明の製品を用いたケラチン生成細胞の処理

トリプシン（0.1%～0.02% w/v EDTA含有トリプシン、ギブコ社）を、ケラチン生成細胞培地に添加し、本発明に従った0.25、0.5、1 mM塩化マグネシウム又は0.25 mMアスパラギン酸マグネシウムを含有する2 mM L-グルタミン及び4 mg/ml BSAが添加されたギブコ社のE199液に細胞懸濁液を静置した。

そして、コラーゲンIVで覆った基質への接着を行う過程の前に、ケラチン生成細胞を30分間、+4℃でインキュベートした。

【0011】

4. IV型コラーゲンに対するケラチン生成細胞の接着の測定

ケラチン生成細胞を、ギブコ社の2 mM L-グルタミン及び4 mg/ml BSA（牛血清アルブミン）を含有するギブコ社のE199液中に、93000細胞/cm²の密度で、めいめいのウェルへ接種した。

1時間、+4℃でのインキュベーション後、ウェルをPBSで洗浄して、接着細胞を0.1 N水酸化ナトリウム溶液で溶解して、細胞タンパク質を比色定量方法及びビシンコニニック酸（bicinchoninic acid）（シグマ社のBCA）で定量した。

較正は、0.1 N水酸化ナトリウム溶液で溶解したBSAで並行して行い、光学濃度（OD）値をウェル当たりのタンパク質にマイクログラム（μg）単位で変換することができた。

5. 統計分析

接着Aを培養ウェル当たりの細胞タンパク質をマイクログラムで表し、表Iで示された値は6ウェルから得られる生成物濃度当たりの平均値に相当し、生成物は未処理の細胞、0.25 mM濃度の塩化若しくはアスパラギン酸マグネシウムで処理した細胞、0.5 mM濃度の塩化マグネシウムで処理した細胞、1 mM濃度の塩化マグネシウムで処理した細胞である。

処理及び未処理の細胞間のこの接着値を、有意水準を評価する為に、 $p = 0.05$ しきい値の学生t-検定により比較した。

53歳の供与者のケラチン生成細胞での実験より、結果を得た。

【0012】

【表1】

表I

	A	標準分散	スチューデント t-検定
コントロール	3.52	0.9	
塩化マグネシウム (0.25 μ M)	4.32	0.7	有意性無し (p=0.12)
塩化マグネシウム (0.5 μ M)	4.54	1.1	有意性無し (p=0.1)
塩化マグネシウム (1 μ M)	4.57	0.75	有意性有り (p=0.05)
アスパラギン酸マグ ネシウム (0.25 μ M)	5.39	0.8	有意性有り (p=0.004)

【0013】

上記表Iで示された結果は、コントロール培養物と比較して、0.25 mM濃度の塩化マグネシウム存在下のIV型コラーゲンに対するケラチン生成細胞の接着に増加があるが、1 mMのものについては統計学的に有意なものにすぎなかった。

1 mM濃度の塩化マグネシウムから得られた接着のパーセンテージ増加は、+31であった。

アスパラギン酸マグネシウムに関する限り、これもケラチン生成細胞の接着を促進するが、塩化マグネシウムより強力なものであった。事実、接着の増加は、0.25 mM濃度より高く有意であった。

25 mM濃度でのアスパラギン酸マグネシウムで得られた接着の増加パーセンテージは、+54であった。

この条件下で、このマグネシウム塩、及び、より特別にアスパラギン酸マグネシウムは、低投与量で高度に有為な結果が得られ、低濃度で、すなわち良い安全度でその使用を可能にするので、特に価値あることが示された。

【0014】

本発明の実施例21. アンチーリンクルcreamの組成

L-アスパラギン酸マグネシウム	0.3 g
ポテンチラ・エレクタの乾燥抽出物	0.01 g
ヒルアロン酸 (ナトリウム塩)	0.06 g
グリセロール	5.15 g
センテラ・アジアチカの全体乾燥抽出物	0.1 g
パルミチン酸ビタミンA溶液 (100万IU/g)	0.1 g
ビタミンE酢酸	0.5 g
ペリラ乾燥抽出物	0.5 g
香料及び保存料を加えたO/W乳化物賦形剤	合計して100 g

【0015】

2. そのアンチーリンクル効果の評価の為の本化粧品学的組成物の試験A-原理

本化粧品の「目尻のしわ」に対するアンチーリンクル効果の評価の為に、時間0、及び、上記組成物をcreamの形状で1日2回28日間投与した後で、皮膚のヒガティブ・レプリカを作成した。

本レプリカは、閃光により照射し、めいめいのしわの影をつくり、MONADERM (Monaco社) により開発された「カンチリデス (Quantirides)」と称される、市販されている画像分析ソフトウェアを用いて分析した。

B-装置B. 1-痕跡を得る為に

内径24 mm及び外形40 mmの3M社のばんそうこうを使用した。

酵素と組み合わせたシリコン重合体に基づいたFLEXICO UK社の製品Silflo (登録商標) を痕跡を得るのに使用した。

B. 2-痕跡を分析する為に

以下使用した：

-COHU4910-RS170、及び、固定焦点レンズ及び18X108 mm

F 2. 5 マニュアルズームレンズ装備の高解像、超低騒音カメラである C C I R 単色 C C D カメラ；

－実時間高解像画像取得カード；

－投射角 35° のモノスポット閃光照射ランプ

－カイザー R S 1 三脚、450 X 500 mm 抗反射マット黒板、及び、R A 1 投影脚装備のセンチメートル単位で目盛り付けされた 1000 mm 高度調節可能なカラム

－レプリカを位置づけ、方向付ける為の特別の支柱

－上記カンチレバースoftware

－マイクロコンピュータ及びプリンター

C－プロトコル

1. ボランティア

29 人の女性及び 1 人の男性からなる 34～59 歳の 30 人の被験者が選ばれた。

【0016】

2. 試験物

試験物は、セクション 1 で上述したクリーム形態の組成物とした。

3. 塗布

化粧品組成物を、28 日間、顔の一方の側頭部（目尻のしわ）全体に朝晩 1 日 2 回塗布した。塗布量は、被験者の習慣によるが、 1 cm^2 当たり約 1.5～2 mg と推定される。もう一方の「無処理の」側頭部をコントロールとした。

試験開始前 3 日間、試験期間中ずっと、その他の化粧品を処理部分、無処理部分上に使用しなかった。

4. 実験条件

温度：20～22℃

相対湿度：40～50%

コントロール及び処理部分の痕跡は、時間 0 及び 28 日の処理後に得た。絆創膏を試験部分全体に配置した。使用直前に酵素 2、3 滴（S i l f l o（登録商標）3 g 当たり 3 滴）を混合した S i l f l o（登録商標）の薄膜を、絆創膏で範

囲を定めた部分の内側に塗布した。その軟膏は、気泡が形成しないように注意して広げなければならない。4分30秒の乾燥時間で軟膏を重合後、絆創膏を顔から剥がし、レプリカにそれを移した。試験終了後、その痕跡をカンチリデスソフトウエアで分析した。

【0017】

D. 試験したパラメーター

めいめいの被験者及び顔の各側に対する、D0（最初の塗布1日前）及びD28（塗布28日）の画像分析機による痕跡の処理により、皮膚のしわの状態を表す以下のパラメーターを計算することができる：

- a) mm^2 で表されるしわの全体表面部分
- b) しわの数
- c) mm で表されるしわの全体長さ
- d) mm で表される平均長さ；及び
- e) μm で表される平均深さ

E. 結果の処理：処理側及びコントロール側の変化

1. 計算

パラメータの平均変量

以下で各側、及び、各パラメータについて計算した。

【0018】

【数1】

$$\text{変量 (\%)} = \left(\frac{m(t) - m(0)}{m(0)} \right) \times 100$$

【0019】

式中、 $m(t)$ = 時間 t における試験したパラメータの平均値

$m(0)$ = 時間 0 における試験したパラメータの平均値

2. 統計学的有意性

ウイルコクソン試験

少人数である被験者を考慮でき、人体内の生物学パラメータの生体内試験に適用できる、無パラメータのウイルコクソン試験を使用した。

一連の対の比較は、以下のように行った：相違を各対で評価し、そして絶対値を増分次数で定めた；相違が0である場合を除き、それが正か負かも各々示された。

考えうる量は以下の通りである：

M = 負の相違の等級の総計

P = 正の相違の等級の総計

T = M又はPの、2つの合計の小さい方

$n < 10$ 人に認められる有意性限度が、10%以下である。

$n \geq 10$ 人に認められる有意性限度が、5%以下である。

ウイルコクソン試験は、処理側の変化とコントロール側の変化で比較する為、相違する時間での2点の相違 ($m(t) - m(0)$) に適用された。

ウイルコクソン試験は、各側の時間に対する変化を比較する為、時間0での生の値 ($m(0)$) に適用された。

【0020】

3. 結果

実験から得られる結果を、以下の表IIで示した。

コントロール及び処理側は、時間0で同等である。

小見出し「全体変量」で4段落で示された値は、処理した側での変量及びコントロール側の変量との間の相違に相当する。

【0021】

【表2】

表 II

	コントロール側の変量 %	処置した側 の変量 %	総変量 %	統計学 (ウィルコクソン)
しわの総表面積 (mm ²)	6.6	-19.7	-26.3	有意性有り (p=0.015)
しわの数	16.5	-14.3	-30.8	有意性有り (p=0.004)
全体長さ (mm)	12.9	-16.7	-29.6	有意性有り (p=0.0014)
平均長さ (mm)	-2.6	-1.7	0.9	有意性無し
平均深さ (μm)	0.3	-2.0	-2.3	有意性無し

【0022】

E. 結論

本発明の組成物を、28日間1日2度塗布した後、処置した目尻のしわの変化を、コントロールの目尻のしわの変化と比較して、大小のしわの有為な減少及びその形成の減少が明らかになった：しわの全体表面面積は26%、その数は31%、その全体長さは30%減少した。

【0023】

本発明の実施例3：W/Oアンチリンクルナイトクリーム

アスパラギン酸マグネシウム	0.3 g
ポテンチラ・エレクタの乾燥抽出物	1 g
グリセロール	5 g
プロピレングリコール	2 g
セラミドIIII	0.04 g
UVフィルター	9 g
メチルシラノールマルロネート	0.05 g
ペリラ・フルテッセンスの乾燥抽出物	1 g
センテラ・アジアチカの乾燥抽出物	0.5 g
大豆ペプチド	1 g

パルミチン酸レチノール	0.2 g
W/O乳化物賦形剤	合計して100 g

【0024】

本発明の実施例4：しわの出現を遅延し阻止する引き締めクリーム

アスパラギン酸マグネシウム	0.2 g
グリセロール	5 g
プロピレングリコール	2 g
セラミドI I	0.04 g
パーソルMCX	5 g
オキシベンゾン	3 g
メチルシラノールマルロネート	0.05 g
マデカツソシド	0.5 g
レチノール	4000 IU
メディカゴ・サティバ由来のサポニン	0.02 g
パルミチン酸レチノール	0.04 g
O/W乳化物賦形剤	合計して100 g

【0025】

本発明の実施例5：アンチリンクル引き締めジェル

グルコン酸亜鉛	0.3 g
ベッソレチア・エレクタの乾燥抽出物	0.3 g
大豆サポニン	0.05 g
パルミチン酸レチノール	0.06 g
α -トコフェノール酢酸	0.1 g
乳酸	1.5 g
グリコール酸	0.2 g
エタノール	5 g
ゲル賦形剤	合計して100 g

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/FR 99/01261
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K7/48		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 19664 A (LVMH RECHERCHE) 14 May 1998 (1998-05-14) claims 1-24; examples 7,10	1-4, 10, 12-14, 19
X	US 4 938 969 A (M. SCHINITSKY ET AL.) 3 July 1990 (1990-07-03) the whole document	1-7, 12-17
X	WO 94 22421 A (WOGEPHARM GMBH) 13 October 1994 (1994-10-13) claim 1; example 4	1, 12
X	FR 2 713 483 A (LABORATOIRE DE BIOLOGIE VÉGÉTALE YVES ROCHER) 16 June 1995 (1995-06-16) the whole document	1, 12
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 2 August 1999		Date of mailing of the international search report 10/08/1999
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 051 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3010		Authorized officer Glikman, J-F

Form PCT/ISA210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/FR 99/01261

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 09963 A (Z. OBAGI ET AL.) 20 March 1997 (1997-03-20) the whole document ---	12
X	FR 2 406 438 A (L. MESSAC) 18 May 1979 (1979-05-18) the whole document ---	12
X	FR 2 704 390 A (BOIRON S.A.) 4 November 1994 (1994-11-04) the whole document ---	12
P, X	US 5 804 168 A (H. MURAD) 8 September 1998 (1998-09-08) example 6 ---	1, 12
A	FR 2 735 981 A (LVMH RECHERCHE) 3 January 1997 (1997-01-03) claims 1, 6, 10, 12 ---	1
A	FR 2 669 225 A (LVMH RECHERCHE) 22 May 1992 (1992-05-22) -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 99/01261

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-22 (partially)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

see supplementary sheet INFORMATION FOLLOW-UP
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 99/01261

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-22 (partially)

Claims 1 to 22 concern an agent which is described as "promoting the adherence of the keratinocytes of the basal layer to the dermal-epidermal junction". Said agent is defined in terms of the expected result, contrary to the requirements of clarity as defined by PCT Article 6. It has therefore not been possible to carry out an exhaustive search. Consequently the search was carried on the basis of the compounds cited in the examples.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims concerning inventions in respect of which no search report has been established need not be the subject of a preliminary examination report (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is warned that the guideline adopted by the EPO acting in its capacity as International Preliminary Examining Authority is not to proceed with a preliminary examination of a subject matter unless a search has been carried out thereon. This position will remain unchanged, notwithstanding that the claims have or have not been modified, either after receiving the search report, or during any procedure under Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Appl. No.

PCT/FR 99/01261

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9819664 A	14-05-1998	FR 2755367 A	07-05-1998
US 4938969 A	03-07-1990	DK 533667 T	13-11-1995
		EP 0533667 A	31-03-1993
		WO 9118614 A	12-12-1991
WO 9422421 A	13-10-1994	AU 6504094 A	24-10-1994
		EP 0692959 A	24-01-1996
		US 5679359 A	21-10-1997
FR 2713483 A	16-06-1995	NONE	
WO 9709963 A	20-03-1997	US 5827884 A	27-10-1998
		AU 6861396 A	01-04-1998
FR 2406438 A	18-05-1979	NONE	
FR 2704390 A	04-11-1994	NONE	
US 5804168 A	08-09-1998	NONE	
FR 2735981 A	03-01-1997	WO 9701345 A	16-01-1997
FR 2669225 A	22-05-1992	DE 69108256 D	20-04-1995
		DE 69108256 T	02-11-1995
		DE 558509 T	03-02-1994
		EP 0558509 A	08-09-1993
		ES 2059297 T	16-11-1994
		WO 9209262 A	11-06-1992
		JP 6502163 T	10-03-1994
		US 5723149 A	03-03-1998
		US 5770223 A	23-06-1998

フロントページの続き

(72)発明者 キャトリーヌ・ウーゼル
フランス国 エフ-91470 リムール 20
アヴェニュー ベートーベン

(72)発明者 ジャック・ル ブレイ
フランス国 エフ-28300 レヴ 19 ビ
ス リュ ジュル ヴァラン

F ターム(参考) 4C083 AA111 AA112 AB211 AB241
AC102 AC111 AC121 AC122
AC231 AC251 AC301 AC302
AC341 AC342 AC471 AC472
AC581 AC582 AC641 AC642
AC841 AC851 AC901 AC911
AC912 AD151 AD331 AD391
AD392 AD411 AD412 AD531
AD571 AD621 AD622 AD641
AD661 AD662 BB51 CC02
CC05 CC19 DD32 DD41 EE06
EE07 EE12 EE13 EE14 EE16
EE17